

Erteilt auf Grund des Ersten Überleitungsgesetzes vom 8. Juli 1949
(WGBL S. 175)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



AUSGEGEBEN AM
22. OKTOBER 1951

DEUTSCHES PATENTAMT

PATENTSCHRIFT

Nr. 817 911

KLASSE 12p GRUPPE 101

C 1232 IVc / 12p

Dr. phil. nat. Adolf Lendle, Magdeburg-Georgshöhe
ist als Erfinder genannt worden

Chemische Fabrik Tempelhof Preuß & Temmler, Berlin-Tempelhof

Verfahren zur Darstellung von in 6-Stellung basisch
substituierten Pyridin-3-carbonsäureamiden

Patentiert im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland vom 16. Dezember 1937 an
Patenterteilung bekanntgemacht am 30. August 1951

Es ist bekannt, daß sich N-substituierte Amide der Pyridin-3-carbonsäure durch Wirkung auf den Kreislauf auszeichnen. Es wurde nun gefunden, daß man durch Einführung einer substituierten oder nicht-substituierten Aminogruppe in 6-Stellung des Pyridinkerns solcher Amide zu Verbindungen gelangt, die nicht nur eine mindestens gleich große Kreislaufwirkung ausüben, sondern darüber hinaus äußerst günstige periphere Wirkungen entfalten und eine geringere Giftigkeit als die in 6-Stellung unsubstituierten Pyridin-3-carbonsäureamide aufweisen.

Zu derartigen Verbindungen kann man von solchen Abkömmlingen der leicht zugänglichen 6-Halogen-pyridin-3-carbonsäure aus gelangen, die, wie die Ester, Anhydride oder Halogenide, leicht in substituierte oder

unsubstituierte Amine überzuführen sind. Man kann dabei je eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe gleichzeitig in die Carboxylgruppe und in die 6-Stellung einführen oder auch die, z. B. durch partielle Umsetzung mit Ammoniak bzw. primären oder sekundären Aminen, zunächst erhältlichen 6-Halogenpyridin-3-carbonsäureamide durch erneute Behandlung mit Ammoniak bzw. primären oder sekundären Aminen in N-substituierte oder N-nichtsubstituierte 6-Aminopyridin-3-carbonsäureamide überführen. Während man bei der ersten Arbeitsweise zu 6-Aminopyridin-3-carbonsäureamiden gelangt, welche in der 6-Stellung und in der 3-ständigen Amidgruppe am Stickstoff die gleichen Substituenten enthalten, sind durch die zweite Methode 6-Aminopyridin-3-carbonsäureamide zugänglich, die an

20

25

eo

der 6-ständigen Aminogruppe andere Substituenten besitzen als am Stickstoff der Säureamidgruppe.

Die auf beide Weisen erhältlichen 6-Aminopyridin-3-carbonsäureamide lassen sich in üblicher Art, z. B. 5 durch Acylierung oder Alkylierung, gegebenenfalls weiter substituieren. Es ergab sich, daß nicht nur die Alkylderivate, sondern auch die durch Acylierung erhältlichen Polyamide hinreichend wasserlöslich sind, um die Herstellung genügend konzentrierter, wirk- 10 samer Lösungen zu ermöglichen.

Die N-substituierten und N-unsubstituierten 6-Amino- 15 pyridin-3-carbonsäureamide sollen als Heilmittel oder als Zwischenprodukte zur Herstellung von Heilmitteln dienen.

15 Beispiel 1

17,5 g (1 Mol) 6-Chlorpyridin-3-carbonsäurechlorid werden in 50 ccm Schwerbenzol gelöst und 29,2 g (4 Mol) Diäthylamin hinzugegeben. Wenn die zunächst 20 bei gewöhnlicher Temperatur beginnende Umsetzung nachläßt, wird, gegebenenfalls nach Zugabe von 0,2 g Kupfersulfat, unter Druck auf 190° erhitzt; nach etwa 7 Stunden ist die Umsetzung beendet. Aus dem Um- 25 setzungsgemisch wird nach Abdampfen des Schwerbenzols und Behandeln des Rückstandes mit Alkalicarbonat das 6-Diäthylaminopyridin-3-carbonsäure- diäthylamid, K_p 184 bis 185°, erhalten.

Beispiel 2

30 12 g 6-Chlorpyridin-3-carbonsäurediäthylamid werden im Bombenrohr mit 20 ccm konzentriertem Ammoniak 8 Stunden auf 190 bis 200° erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung mit festem Kaliumhydroxyd gesättigt und mit Benzol ausgeschüttelt. Die benzolische Lösung wird auf 120 ccm eingeengt, worauf nach Erkalten Kristallisation eintritt. Das erhaltene 6-Amino- 35 pyridin-3-carbonsäurediäthylamid kann durch Umkristallisieren aus Benzol weiter gereinigt werden und schmilzt dann bei 110 bis 111°; es bildet farblose 40 Kristalle, die in Wasser und Alkohol leicht, in anderen organischen Lösungsmitteln fast unlöslich sind.

Beispiel 3

20 g 6-Chlorpyridin-3-carbonsäurediäthylamid werden 45 mit 15 ccm konzentrierter wässriger Methylaminlösung unter Zusatz von etwas Kupfersulfat im Druckgefäß 7 Stunden auf 195° erhitzt. Der Inhalt wird mit 100 ccm Benzol übergossen und mit konzentrierter Natronlauge ausgeschüttelt. Die benzolische Lösung 50 wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Benzol abdestilliert. Den Rückstand unterwirft man der Vakuumdestillation. Bei 4 bis 6 mm geht zwischen 194 und 202° ein schwach gelbes Öl über, das in der Kälte erstarrt und aus einem Benzol-Benzin-Gemisch 55 umkristallisiert werden kann. Das so erhaltene 6-Monomethylaminopyridin-3-carbonsäurediäthylamid schmilzt bei 84 bis 86°. Es ist leicht löslich in Benzol, Wasser und Alkohol, unlöslich in Benzin.

Beispiel 4

60 5 g 6-Aminopyridin-3-carbonsäurediäthylamid werden in 50 ccm Benzol suspendiert. Nach Zugabe von 4 g Pyridin fügt man eine Lösung von 4 g Acetyl-

chlorid in 10 ccm Benzol zu. Nach der Umsetzung wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit 65 Soda verrieben und mit Benzol extrahiert. Aus der benzolischen Lösung kristallisiert nach dem Einengen das 6-Acetylaminopyridin-3-carbonsäurediäthylamid aus, das nach der Reinigung durch Umkristallisieren aus Benzol bei 132° schmilzt. Farblose Kristalle, unlöslich in Äther, schwer löslich in kaltem Benzol, löslich in Alkohol und Wasser.

Beispiel 5

48 g 6-Chlorpyridin-3-carbonsäurediäthylamid werden 75 mit 85 ccm wasserfreiem Diäthylamin und 0,5 g gepulvertem Kupfersulfat 6 Stunden im Druckgefäß auf 190° erhitzt. Nach dem Erkalten wird die kristalline Masse mit warmem Alkohol herausgelöst und der Alkohol abgedampft.

Der Rückstand wird mit Soda verrieben und mit warmem Benzol extrahiert. Das Benzol wird abdestilliert und der Rückstand der fraktionierten Destillation im Vakuum unterworfen. Bei 4 bis 5 mm gehen zwischen 183 und 185° 41 g eines gelben Öles, nämlich des 6-Diäthylaminopyridin-3-carbonsäurediäthylamids, über, das nach nochmaliger Destillation bei 184 bis 185° und demselben Druck analysenrein ist. Es ist bei Raumtemperatur flüssig, löst sich leicht in Wasser und Alkohol, schwerer in Benzol.

Beispiel 6

17,5 g (1 Mol) 6-Chlorpyridin-3-carbonsäurechlorid werden in 100 ccm Schwerbenzol gelöst und 14,7 g (2 Mol) Diäthylamin bei Raumtemperatur zugegeben. 95 Nach dem Abtrennen des Diäthylaminhydrochlorids wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. 6-Chlorpyridin-3-carbonsäurediäthylamid, K_p 156°.

Beispiel 7

4 Teile 6-Monomethylaminopyridin-3-carbonsäure- 105 diäthylamid werden in einem Gemisch von 20 Teilen Äther und 4 Teilen Pyridin suspendiert. Hierauf läßt man unter Kühlung zu dieser Suspension 3,1 Teile Acetylchlorid in 10 Teilen Äther zutropfen. Von dem entstehenden Kristallbrei wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand wird mit Soda alkaliert und mit Benzol ausgezogen. Das nach dem Einengen der benzolischen Lösung zurückbleibende 6-Acetyl- 110 methylaminopyridin-3-carbonsäurediäthylamid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus einem Benzol-Benzin-Gemisch zwischen 80 und 81°.

Beispiel 8

Man trägt 20 Teile Pyridin-3-carbonsäurechlorid-hydrochlorid in Anteilen in eine Suspension von 17 Teilen 6-Aminopyridin-3-carbonsäurediäthylamid in 300 Teilen Benzol und 30 Teilen Pyridin ein. Nach einem Stehen werden die ausfallenden Kristalle abgesaugt, 120 mit der doppelten Menge wasserfreier Soda verrieben und mit Benzol extrahiert. Man destilliert das Benzol im Vakuum ab und kristallisiert den Rückstand mehrmals aus Wasser um. Hierbei erhält man das in der Aminogruppe durch einen Pyridin-3-carbonsäurerest 125 substituierte 6-Aminopyridin-3-carbonsäurediäthylamid

in Form langer seidiger Nadeln, die nach dem Trocknen zwischen 110 und 112° schmelzen. Die Verbindung ist leicht löslich in Alkohol, löslich in Benzol und fast unlöslich in kaltem Wasser.

3-carbonsäurediäthylamid, $Kp_{1,6}$ 134 bis 136°. Ausbeute fast quantitativ.

65

Beispiel 13

Zu 13 g einer 33%igen benzolischen Natriumamid-Suspension und 200 ccm Benzol wird bei 70° unter Röhren anteilsweise eine warme Lösung von 20,7 g 6-Methylaminopyridin-3-carbonsäurediäthylamid in Benzol gegeben. Nach einigen Minuten fällt die hellgelbe Natriumverbindung aus. Sobald keine Ammoniakentwicklung mehr wahrzunehmen ist, wird unter Zugabe von 14 g Benzylchlorid 1 Stunde zum Sieden erhitzt; dann wird vom abgeschiedenen Natriumchlorid abfiltriert, das Benzol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand fraktioniert destilliert. Das 6-Methylbenzylaminopyridin-3-carbonsäurediäthylamid geht bei 3 mm Druck zwischen 230 und 232° als gelbes, dickflüssiges Öl über. Nach mehrtagigem Stehen erstarrt es kristallin. Schmelzpunkt 55 bis 56°. Ausbeute 20 g. In der gleichen Weise erhält man bei Verwendung von 14,5 g Methyljodid an Stelle des Benzylchlorids 6-Dimethylaminopyridin-3-carbonsäurediäthylamid; gelbes Öl, $Kp_{2,6}$ 167,5°. Ausbeute 19 g.

70

75

80

85

Beispiel 14

Zu 9 g einer 33%igen benzolischen Natriumamid-Suspension und 200 ccm Benzol wird bei 70 bis 80° unter Röhren eine benzolische Lösung von 15 g 6-Diäthylaminopyridin-3-carbonsäureamid (Schmelzpunkt 133°) gegeben. Sobald die Ammoniakentwicklung beendet ist, läßt man in das Gemisch 11 g Benzylchlorid eintropfen. Unter Auflösung der Natriumverbindung färbt sich die Lösung gelblich. Sobald sich Natriumchlorid abzuscheiden beginnt, wird noch 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Sodalösung durchgerührt, die benzolische Lösung von der Sodalösung getrennt und das Benzol nach Waschen mit Wasser und kurzem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert. Bei 1 mm Druck geht in guter Ausbeute zwischen 100 und 110° das 6-Diäthylaminopyridin-3-carbonsäurebenzylamid über.

90

95

100

105

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Darstellung von in 6-Stellung basisch substituierten Pyridin-3-carbonsäureamiden, dadurch gekennzeichnet, daß man Abkömmlinge von 6-Halogenpyridin-3-carbonsäuren, wie Ester, Anhydride oder Halogenide, mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen in einer Menge, die, gegebenenfalls nach Neutralisation der bei der Umsetzung gebildeten Säure mindestens 2 Mol auf 1 Mol 6-Halogenpyridin-3-carbonsäure beträgt, umgesetzt und gegebenenfalls die erhaltenen Aminopyridin-carbonsäureamide in 6- und/oder 3-Stellung in üblicher Weise, z. B. durch Alkylierung oder Acylierung, am Stickstoff weiter substituiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Abkömmlinge der 6-Halogenpyridin-3-carbonsäuren, wie Ester, Anhydride oder Halogenide, durch Behandeln mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen in einer Menge,

5

Beispiel 9

20 Teile 6-Brompyridin-3-carbonsäurediäthylamid und 20 Teile frisch destilliertes Anilin werden im Druckgefäß unter Zugabe von Kupferoxyd 6 Stunden bei einer wenig über 200° liegenden Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten wird der Inhalt des Gefäßes mit Soda verrieben und mit Benzol erschöpfend extrahiert. Beim Abkühlen des Benzols tritt Kristallisation ein. Die kristalline Masse wird durch Umkristallisierung aus Isopropylalkohol gereinigt, wobei man das 6-Phenylaminopyridin-3-carbonsäurediäthylamid in Form farbloser Nadelchen vom Schmelzpunkt 196 bis 197° erhält. Es ist in Benzol und Wasser ziemlich schwer löslich.

20

Beispiel 10

30 Teile (etwa $1/6$ Mol) 6-Chlorpyridin-3-carbonsäureäthylester erhitzt man im Autoklaven mit 25 Teilen Methylamin in 33%iger alkoholischer Lösung (etwa $5/6$ Mol) 14 Stunden auf 180°. Hierauf wird das Gemisch an der Wasserstrahlpumpe eingeengt, der Rückstand mit der gleichen Menge Soda verrieben und im Soxhletapparat mit Benzol extrahiert. Die benzolische Lösung wird mit Benzin gefällt, der Niederschlag nach dem Abgießen des Lösungsmittels wieder mit Benzol aufgenommen und nochmals gefällt. Durch Umkristallisieren aus einem Alkohol-Benzin-Gemisch erhält man das 6-Monomethylaminopyridin-3-carbonsäuremonomethylamid in perlmutterartig glänzenden Kristallen, die in Benzin unlöslich, in Benzol schwerlöslich und in Alkohol leichtlöslich sind. Schmelzpunkt 195 bis 197°.

30

35

Beispiel 11

15 Teile 6-Brompyridin-3-carbonsäurediäthylamid werden mit überschüssigem alkoholischen Äthylen-diamin 10 Stunden im Druckgefäß auf 195° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Umsetzungsgemisch mit wasserfreier Soda alkalisiert und mit Benzol ausgekocht. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand mit Benzol aufgenommen und mit Benzin gefällt. Die schmierige Fällung wird im Vakuum destilliert (Kp_5 238 bis 241°). Das gewonnene gelbliche Öl wird in Methanol gelöst, dann wird gasförmige Salzsäure eingeleitet, das Erzeugnis mit Äther gefällt und durch Umkristallisieren aus Isopropylalkohol gereinigt. Man erhält das Dihydrochlorid des 6-β-Aminoäthylaminopyridin-3-carbonsäurediäthylamids vom Schmelzpunkt 198 bis 199°.

55

Beispiel 12

14,8 g ($1/20$ Mol) 6-Chlorpyridin-3-carbonsäureanhydrid (Schmelzpunkt 174 bis 176°) werden in 100 ccm Benzol mit 11 g ($3/20$ Mol) Diäthylamin versetzt. Unter Selbsterwärmung des Benzols tritt Lösung ein. Nachdem die Lösung noch $2\frac{1}{2}$ Stunden zum Sieden erhitzt wurde, läßt man sie erkalten, wäscht mit Wasser und destilliert das Benzol im Vakuum. 6-Chlorpyridin-

110

115

120

125

die, gegebenenfalls nach Neutralisation der bei der Umsetzung frei werdenden Säure, etwa 1 Mol auf 1 Mol 6-Halogenpyridin-3-carbonsäure beträgt, zu-
nächst in N-substituierte oder N-unsubstituierte 6-Halogenpyridin-3-carbonsäureamide übergeführt werden, worauf diese dann durch eine nochmalige

Behandlung mit Ammoniak, primären oder sekun-
dären Aminen in N-substituierte oder N-unsubsti-
tiuerte 6-Aminopyridin-3-carbonsäureamide umge-
wandelt und diese gegebenenfalls in üblicher Weise 10
in 6- und/oder 3-Stellung am Stickstoff weiter sub-
stituiert werden.